

한국 남성에서 테스토스테론 농도와 대사 증후군 및 관상동맥 질환과의 연관성

한양대학교 의과대학 내과학교실

한 호 · 신진호 · 이창범 · 박용수 · 김동선 · 안유현 · 김태화 · 최응환

=Abstract=

The relation of the testosterone level with metabolic syndrome and coronary artery disease in Korean middle-aged and elderly men

Ho Han, M.D., Jin Ho Shin, M.D., Chang Beom Lee, M.D., Yong Soo Park, M.D., Dong Sun Kim, M.D.,
You Hern Ahn, M.D., Tae Wha Kim, M.D. and Woong Hwan Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Abdominal obesity is an essential component of metabolic syndrome and it causes insulin resistance. In contrast to women, the serum testosterone level has an inverse relationship with the visceral fat mass in men. Therefore, we investigated the relation of the serum testosterone concentration with metabolic syndrome and coronary artery disease in Korean middle-aged and elderly men.

Methods : 211 male subjects who were admitted to the cardiology department due to chest pain at Hanyang University Hospital from January to December, 2005 (mean age: 59.1±10.7 yrs) were enrolled in this study. All the blood samplings for laboratory tests, including the testosterone and estradiol tests, were done between 6 AM to 8 AM. Coronary artery disease was defined when there was more than 50% narrowing of the vascular lumen on the coronary angiography. Metabolic syndrome was defined according to the NCEP-ATP III guidelines.

Results : Among the other cardiovascular risk factors, metabolic syndrome was the most important contributor to coronary artery disease (adjusted OR=4.32, 95% CI: 1.96-9.52). Even after adjustment for age, BMI, smoking, alcohol consumption and hypertension, lower testosterone was associated with a higher fasting glucose level ($p<0.01$) and higher insulin resistance ($p<0.05$). Each SD (1.88 ng/mL) increase in the total testosterone was associated with a 51% reduced risk of having metabolic syndrome (OR=0.49; 95% CI, 0.36-0.68). Although men with coronary artery disease tended to have lower testosterone levels, there was no statistical significance.

Conclusions : Lower testosterone levels might have a causative role in the development of metabolic syndrome and possibly coronary artery disease through the induction of insulin resistance. (Korean J Med 73:34-43, 2007)

Key Words : Testosterone, Metabolic syndrome, Insulin resistance, Coronary artery disease

• Received : 2006. 7. 4

• Accepted : 2006. 10. 18

• Correspondence to : Woong Hwan Choi, M.D., Department of Internal Medicine, Hanyang University Hospital, 17 Haengdang-dong, Sungdong-gu, Seoul 133-792, Korea E-mail : Whchoi@hanyang.ac.kr

서 론

대사증후군은 인슐린 저항성에 의해 초래되는 전반적인 대사장애로 이상지질증, 고혈당, 고혈압 그리고 복부 비만으로 구성되고, 대사증후군의 기준을 충족시키는 환자들은 심혈관 질환과 당뇨병의 위험이 의미있게 증가하는 전조 상태이다^{1, 2)}. 한국에서도 급격한 산업화에 의해 발생한 식생활 습관 변화로 인한 비만의 증가로 20대 이상 성인에서 대사증후군의 빈도는 1998년 23.6%에서 2001년 28.0%로 급격히 증가하고 있다³⁾.

노인에서 비만의 빈도는 증가하고 있고 비만은 노인에서 남성호르몬 결핍의 강력한 예측인자로 알려져 있다. 성선기능이 저하된 남성에서 근육량이 감소하고, 지방량이 증가한다⁴⁾. 남성에서 테스토스테론이 감소될수록 내장지방량이 증가하고, 인슐린 저항성이 증가하는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 복부 비만은 대사증후군의 필수 요소로서 내당능장애와 강한 연관 관계를 보인다. 특히, 복부 비만을 구성하는 내장지방은 대사적 활성이 높아 지방 분해에 민감하고 간으로 직접 유입되어 간에서 인슐린 저항성을 유발해서 당대사와 지질 대사의 이상을 초래하는 것으로 알려져 있다^{6, 7)}.

연령 증가에 따른 고환과 부신 기능의 감소는 남성에서 남성호르몬 농도의 감소를 가져온다⁸⁾. 연령이 증가할수록 제2형 당뇨병의 유병률도 또한 증가한다. 인슐린 저항성에 대한 유럽의 한 연구에 따르면 인슐린의 작용이 연령이 증가할수록 감소한다⁹⁾. Rancho-Bernardo study와 같은 여러 전향적인 연구는 남성 노인에서 낮은 테스토스테론 농도와 인슐린 저항성과 제2형 당뇨병의 발병 위험증가와의 연관성을 보고한 바 있다¹⁰⁾. 국내에서도 홍 등은 26명의 이차성 성선기능저하증 남성들에게 12개월간 테스토스테론을 투여 했을 때 근육량이 증가했을 뿐만 아니라 공복 인슐린 농도와 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR이 감소됨을 보고한 바 있다¹¹⁾. 또한 Dockery 등은 16명의 전립선 암 환자에게 GnRH 작용제를 3개월간 투여해서 남성호르몬의 분비를 억제시켰을 때 연령이 일치하는 대조군에 비해 공복 인슐린 농도가 상승되었다고 보고한 바 있다¹²⁾.

인구 집단을 대상으로 한 연구에서 중년 이상의 남성에서 테스토스테론의 농도가 높을수록 인슐린에 대한 감수성이 증가하여 대사증후군의 위험이 감소하였다¹³⁾. 비만 환자에서 지방 조직에서 aromatase에 의해 테스토

스테론이 에스트라디올로의 전환이 증가하는 까닭에 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비(estradiol to testosterone ratio:ET ratio)가 공복 인슐린 농도와 더 강한 연관성을 보였다는 보고도 있다¹⁴⁾. 그렇지만 한국인을 대상으로 한 남성호르몬 농도와 대사증후군 및 심혈관 질환의 관계를 입증하는 연구는 아직까지 없는 실정이다.

이에 저자들은 관상동맥조영술을 시행 받은 중년 이상의 남자 환자들을 대상으로 하여 혈청 총 테스토스테론, 에스트라디올, 총 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비와 대사증후군 및 각각의 위험인자와의 연관성을 알아 보고자 했고, 관상동맥 질환 유무에 따른 상기 호르몬의 차이를 알아보고자 했다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2005년 1월부터 2005년 12월 말까지 본원 심장 내과에 흉통을 주소로 내원하여 관상동맥조영술을 시행 받은 211명의 중년 및 노인 남자 환자를 대상으로 하였고, 평균 나이는 59.1±10.7세였다. 모든 환자들은 입원 전 정상적인 신체 활동이 가능한 환자들이었고, 이전에 심혈관 질환을 진단받은 환자들과 최근 6개월 사이에 의미 있는 체중 감소(5~10%이상)가 있었던 환자들, 급성 또는 만성 감염, 만성 신부전, 간 경화증 및 악성 종양 등 내과적 질환이 있는 환자들 그리고 스테로이드나 기타 면역 억제제를 복용중인 환자들은 대상에서 제외하였다.

2. 신체 계측

모든 환자들은 입원 당일 가벼운 환자복을 입은 상태로 키(cm)와 체중(Kg)을 측정하였고, 체질량지수는 체중(Kg)/키(m)²으로 계산하였다. 혈압은 침상에서 10분 이상 충분히 안정한 상태에서 측정하였다. 허리 둘레는 기립 자세에서 정상 호흡의 말기에 배꼽을 기준으로 해서 줄자를 이용해 측정하였다.

3. 혈청 생화학 검사 및 호르몬 검사

총 테스토스테론과 에스트라디올을 포함한 모든 생화학 검사는 12시간 이상 금식한 상태에서 관상동맥조영술 시행 당일 아침 6시에서 8시 사이에 채혈하였다. 혈청에서 총 콜레스테롤(효소법), 중성지방(유리글리세롤

Table 1. Baseline characteristics (n=211)

Characteristics	Mean	± SD
Age (years)	59.1	± 10.7
Smoking (%)	56.4	
Alcohol (%)	50.7	
Hypertension (%)	48.3	
Diabetes mellitus (%)	17.1	
Metabolic syndrome (%)	60.8	
Body mass index (kg/ m ²)	24.9	± 2.8
Waist circumference (cm)	91.7	± 7.61
HOMA IR (mg/dL×μU/mL/405)	1.2	± 1.85
Total cholesterol (mg/dL)	174.5	± 38.8
Triglyceride (mg/dL)	158.9	± 79.9
HDL cholesterol (mg/dL)	33.6	± 8.9
LDL cholesterol (mg/dL)	109.1	± 35.0
Testosterone (ng/mL)	5.3	± 1.9
Estradiol (pg/mL)	25.8	± 16.5
ET ratio (E/T × 1000)	5.1	± 2.9

ET ratio, estradiol to testosterone ratio
Smoking means current and ex smokers

비소거법) 그리고 고밀도 콜레스테롤(계면활성제법)을 측정하였으며 저밀도 콜레스테롤은 Friedwald 법을¹⁵⁾ 이용하여 계산하였다. 공복 혈당(산화효소법)과 공복 인슐린 농도(전기화학발광면역측정법)를 구해서 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR (mg/dL×U/mL/405)을¹⁶⁾ 계산하였다. 혈청 총 테스토스테론과 에스트라디올은 전기화학발광면역측정법(electrochemiluminescence:ECLIA)을 이용하여 면역측정 분석기(Modular Analytics E170; Elecsys®, USA)를 통해 측정하였고, 총 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비는 에스트라디올(pg/mL)/테스토스테론(ng/mL)1000으로 계산하였다⁷⁾.

4. 대사증후군과 관상동맥 질환의 진단

대사증후군의 진단은 NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) 지침에 의해 진단하였다¹⁷⁾. 관상동맥조영술에서 혈관의 내경이 50% 이상 좁아져 있을 때 관상동맥 질환으로 정의하였다.

5. 통계학적 방법

통계 분석은 SPSS windows, 12.0을 이용해 분석하였고, 모든 자료는 평균 표준편차로 표시하였다. 각 군간의

임상 지표의 차이는 Student's *t*-test를 이용하였다. 혈당과 인슐린저항성과 성호르몬과의 연관성을 알아보기 위해 선형 회귀분석을 시행하였다. 여러 심혈관계 위험 인자들과 관상동맥 질환과의 연관성과 성호르몬 상승에 따른 대사증후군 및 각각의 위험인자와의 연관성을 알기 위하여 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. *p* 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

211명의 대상 환자의 평균 연령은 59.1±10.7세였으며, 136명(64%)이 관상동맥조영술을 통해 관상동맥 질환으로 진단되었다. NCEP-ATP III 지침에 따라 대사증후군으로 진단된 환자는 총 127명(60.8%)였다. 반수 이상인 56.4%와 50.7%의 환자들이 흡연과 음주를 하고 있었고, 이전에 당뇨병과 고혈압으로 진단된 환자들은 각각 17.1%와 48.3%였다. 대상 환자의 평균 체질량지수는 24.9±2.8 kg/m²이었고, 평균 허리 둘레도 91.7±7.61 cm으로 NCEP-ATP III 지침에서 제시한 위험 수치(90 cm 이상)를 넘어섰다(표 1).

대사증후군 유무에 따른 의미있는 평균 연령과 흡연 및 음주 정도의 차이는 관찰되지 않았으나 대사증후군이

Table 2. Differences of metabolic and hormonal profiles according to the presence or absence of MS

	Men with MS (n=127)	Men without MS (n=82)
Age (Years)	59.6±10.7	58.4±10.7
Smoking (Pack years)	15.7±21.4	14.6±17.1
Alcohol (g/week)	87.9±186.9	86.3±163.0
Body mass index (kg/ m ²)*	25.7±2.6	23.7±2.6
Testosterone (ng/mL)*	4.8±1.6	6.0±2.0
Estradiol (pg/mL)	24.2±10.4	28.2±23.0
E/T ratio (E/T × 1000)	5.3±2.6	4.8±3.5

**p*< 0.01, MS, metabolic syndrome; ET ratio, estradiol to testosterone ratio

Table 3. Adjusted OR (95% CI) for the risk of MS and the separate risk factor for a 1 SD increase in sex hormone

	SD	Metabolic syndrome	Blood Pressure ≥ 130/85 mmHg or medication	Glucose ≥ 110 mg/dL or DM	Waist ≥ 90 cm	Triglyceride ≥ 150 mg/dL	HDL cholesterol ≤ 40 mg/dL
Testosterone (ng/mL)	1.88	0.49* (0.36-0.69)	0.9 (0.68-1.19)	0.57* (0.41-0.79)	0.63* (0.47-0.86)	0.78 (0.59-1.04)	1.2 (0.88-1.65)
Estradiol (pg/mL)	16.5	0.76 (0.56-1.84)	0.93 (0.7-1.23)	0.75 (0.5-1.1)	0.61* (0.4-0.93)	1.02 (0.77-1.34)	0.85 (0.56-1.28)
E/T ratio (E/T×1000)	2.9	1.24 (0.89-1.72)	1.04 (0.78-1.38)	1.14 (0.86-1.52)	0.97 (0.74-1.28)	1.26 (0.91-1.73)	0.73 (0.47-1.15)

After adjustment for age, smoking, alcohol status, BMI, multiple logistic regression analysis was done.

**p*<0.001, * *p*<0.01, * *p*<0.05

CI, confidence interval; E/T ratio, estradiol to testosterone ratio

있는 환자들의 평균 체질량지수가 25.7±2.6 kg/m²로 대사증후군이 없는 환자들의 23.7±2.6 kg/m²에 비해 의미 있게 높았다(*p*<0.01). 대사증후군이 없는 환자들에서 대사증후군이 있는 환자들에 비해 총 테스토스테론 농도가 의미있게 높았지만(6.0±2.0 ng/mL vs 4.8±1.6 ng/mL, *p*<0.01), 에스트라디올 농도와 총 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비는 의미있는 차이가 관찰되지 않았다(표 2).

연령과 흡연, 음주 정도 그리고 체질량 지수를 보정한 상태에서, 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하여 성호르몬 증가에 따른 대사증후군과 각각의 위험인자의 위험률을 알아 보았다. 총 테스토스테론 농도가 1 표준 편차(1.88 ng/mL) 상승함에 따라 대사증후군이 발생할 위험이 51%가 감소하는 것으로 나타났다(Adjusted OR=0.49;95%

CI, 0.36 to 0.69, *p*<0.001). 하지만 에스트라디올 농도와 총 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비의 증가는 대사증후군의 발생과 의미있는 연관성을 관찰할 수 없었다. 대사증후군의 위험인자 중 고혈당(공복 혈당 110 mg/dL 이상 또는 당뇨병)과 허리 둘레 증가(90 cm 이상)는 테스토스테론은 1 표준 편차 상승함에 따라 의미 있게 그 위험이 감소하였다(표 3).

연령과 흡연 및 음주 정도 그리고 체질량지수를 보정한 상태에서 선형 회귀분석을 시행하였다. 총 테스토스테론의 농도는 공복 혈당과 강한 음의 상관관계를 보였고(β =-4.74; 95% CI, -8.27 to -1.21, *p*<0.01), 인슐린 저항성 지표인 HOMA-IR과 의미있는 음의 상관관계를 보였다(β =-0.09;95% CI, -0.18 to -0.01, *p*<0.05). 에스트라디올 농도와 총 테스토스테론에 대한 에스트라디올의

Table 4. The relations of sex hormones with glucose and insulin resistance

	Fasting glucose (mg/dL)		Fasting insulin (μ U/mL)		HOMA IR (mg/dL \times μ U/mL/405)	
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI
Testosterone (ng/mL)	-4.74*	-8.27 to -1.21	-0.17	-0.43 to 0.08	-0.09†	-0.18 to -0.01
Estradiol (pg/mL)	-0.18	-0.51 to 0.15	-0.01	-0.04 to 0.01	-0.01	-0.01 to 0.003
E/T ratio (E/T \times 1000)	0.24	-1.71 to 2.2	-0.06	-0.19 to 0.08	-0.02	-0.07 to 0.03

Linear regression coefficients were adjusted for age, smoking, alcohol consumption and BMI.
* $p < 0.01$, † $p < 0.05$

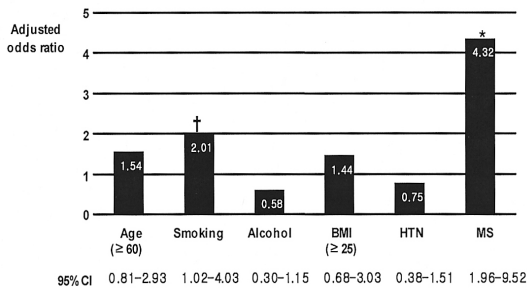


Figure 1. The effect of cardiovascular risk factors on coronary artery disease. Odds ratios (ORs) were calculated by using multiple regression analysis and adjusting for age. The smoking and alcohol status and the body mass index. Among the other cardiovascular risk factors, the presence of metabolic syndrome and smoking were significantly associated with coronary artery disease. CI indicates the confidence interval. * $p < 0.001$, † $p < 0.05$

비는 공복 혈당과 인슐린 저항성과 의미있는 연관성을 관찰할 수 없었다(표 4).

여러 심혈관 질환의 위험인자 중 대사증후군이 있을 때 관상동맥 질환 발생의 위험이 의미있게 증가하고 (Adjusted OR=4.32;95% CI 1.96 to 9.52, $p < 0.001$), 흡연도 의미있는 연관성이 관찰되었다(OR=2.01;95% CI 1.02 to 4.03, $p < 0.05$)(그림 1). 대사증후군의 위험인자 중 당 대사 이상을 반영하는 공복혈당 증가가 관상동맥 질환의 발생에 얼마만큼 기여를 하는지 알아보기 위하여 공복혈당이 110 mg/dL 이상이거나 NCEP-ATP III 기준에 따른 대사증후군 여부에 따라 4군으로 나누어 관상동맥 질환의 유병률을 살펴 보았다. 공복혈당장애는 없지만 대사증후군이 있는 경우 관상동맥 질환의 유병률은

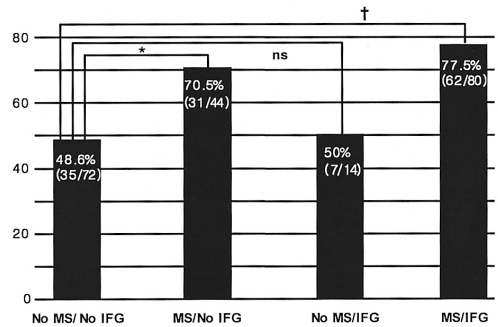


Figure 2. Prevalence of CAD as categorized by the presence of metabolic syndrome and impaired fasting glucose. After adjustment for age, alcohol, smoking, BMI and hypertension, multiple logistic regression analysis was done. *Adjusted odds ratio=2.76; $p < 0.01$, † adjusted odds ratio=3.83; $p < 0.001$. MS: metabolic syndrome, IFG (Impaired fasting glucose): fasting glucose \geq 110 mg/dL or presence of DM

70.5%로 둘 다 없는 경우의 48.5%에 비해 의미있게 증가 하였지만(Adjusted OR=2.76;95% CI 1.09 to 6.94, $p < 0.05$), 공복혈당장애가 있으면서 대사증후군이 없는 환자에서 관상동맥 질환의 유병률은 50%로 둘 다 없는 경우보다 의미있게 증가하지 않았다(Adjusted OR=0.74;95% CI 0.22 to 2.45, $p = 0.62$). 공복혈당장애와 대사증후군이 둘 다 있는 경우에는 관상동맥 질환의 유병률이 77.5%로 둘 다 없는 경우 보다 현저히 증가하였다 (Adjusted OR=3.83;95% CI 1.68 to 8.78, $p < 0.01$)(그림 2).

관상동맥 질환이 있는 환자들에서 없는 환자들에 비해 연령이 높았으나(60.9 \pm 9.9세 vs 55.8 \pm 11.2세, $p < 0.01$), 흡연 및 음주 정도와 체질량지수 그리고 허리 둘레의 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 인슐린저항성 지수인

Table 5. Differences of the metabolic and hormonal profiles according to the presence or absence of coronary artery disease

	Men with CAD (n=136)	Men without CAD (n=75)
Age (Years)*	60.9±9.9	55.8±11.2
Smoking (%)	59.6	50.7
Alcohol (%)	47.8	56
Body mass index (kg/m ²)	25±2.7	24.8±2.9
Waist circumference (cm)	91.8±6.4	91.6±9.5
SBP (mmHg)*	124.4±15.9	119.5±14.1
DBP (mmHg)*	79.4±9.9	76.4±8.9
HOMA IR (mg/dL×μU/mL/405)*	1.4±2.2	0.9±0.7
Total cholesterol (mg/dL)	176.4±41.8	171±32.7
Triglyceride (mg/dL)*	168.9±86.2	140.7±63.5
HDL cholesterol (mg/dL)†	32.1±7.5	36.4±10.4
LDL cholesterol (mg/dL)	110.6±37.8	106.4±29.1
Testosterone (ng/mL)	5.1±1.9	5.6±1.9
Estradiol (pg/mL)	24.8±11	27.3±23.5
E/T ratio (E/T × 1000)	5.2±2.5	5±3.6

*p<0.05, †p<0.01, CAD, coronary artery disease; E/T ratio, estradiol to testosterone ratio

HOMA-IR값과 중성지방은 관상동맥 질환이 있는 경우 의미있게 높았고, 고밀도 콜레스테롤은 의미있게 낮았다. 총 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤은 관상동맥 질환의 유무에 따라 의미있는 차이가 관찰되지 않았다. 총 테스토스테론과 에스트라디올의 농도와 총 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비는 관상동맥 질환의 유무에 따른 의미있는 차이는 관찰되지 않았다(표 5).

고 찰

여성과 다르게 남성에서는 혈청 테스토스테론 농도는 내장지방량과 반비례 관계를 보이고⁵⁾, 남성에서 내장비만은 상대적 성선기능저하증과 관련이 있다. 지방세포는 남성호르몬 수용체를 발현하고¹⁸⁾, 테스토스테론은 지방조직에서 중성지방 흡수의 주요 조절자인 지단백분해효소를 억제한다¹⁹⁾. 이런 결과로 테스토스테론은 중성지방의 저장을 억제하고, 지방의 동원을 증가시켜 내장지방 조직을 감소시킨다. 따라서 노인에서 테스토스테론의 자연적 감소가 내장지방량을 증가시키게 되는 것이다.

테스토스테론의 감소가 복부 비만축적의 원인이기도 하지만, 복부 비만의 증가가 테스토스테론의 감소를 유발한다²⁰⁾. 인슐린은 간에서 생산되는 성호르몬결합글로불린(Sex hormone binding globulin)의 농도를 감소시

킨다. 중등도 비만환자에서 인슐린저항성에 의한 고인슐린혈증으로 인해 성호르몬결합글로불린농도를 감소시켜 전체 테스토스테론의 농도를 감소시키고 유리 테스토스테론의 농도는 변화가 없지만, 중증 비만 환자에서는 유리 테스토스테론 농도도 감소된다^{21, 22)}.

비만한 남성에서 테스토스테론이 감소되는 원인은 아직 명확히 규명되지 않았다. 비만한 남성에서 테스토스테론을 생성하는 Leydig 세포의 변화는 관찰되지 않으며, 전체 테스토스테론과 유리 테스토스테론의 농도는 체중을 감량하면 증가한다²³⁾. 중증 비만 환자에서 유리 테스토스테론이 감소할 때 황체호르몬이 상대적으로 상승하지 않아 이차성 성선기능저하증의 가능성을 시사한다²⁴⁾. 비만한 남성에서 테스토스테론이 감소하는 것은 크게 두 가지 기전으로 설명되고 있다. 첫째는 황체호르몬의 분비 진폭 감소를 특징으로 하는 시상하부-뇌하수체의 기능적인 변화이고²⁵⁾, 둘째로 증가된 복부 지방조직에서 aromatase에 의해 테스토스테론의 에스트라디올로 전환이 증가되기 때문으로 설명되고 있다²⁶⁾.

본 연구에서 전체 테스토스테론 농도가 증가할수록 대사증후군의 위험은 의미있게 감소하였고, 위험인자 중에 고혈당과 증가된 허리둘레(90 cm 이상)가 테스토스테론 농도와 의미있는 연관성을 보였다. 유리 테스토스

테론과 성호르몬결합글로불린을 측정하지 못해서 테스토스테론의 감소가 성호르몬결합글로불린 농도의 감소에 의한 전체 테스토스테론의 감소인지, 아니면 유리 테스토스테론의 감소가 동반되어 있는지 확인할 수는 없었지만, 테스토스테론의 농도는 연령과 체질량지수, 흡연과 음주여부를 보정한 이후에도 공복 혈당 및 인슐린 저항성 지표와 의미있는 음의 상관관계를 보였다.

Phillips 등은 80명의 성인 남성을 대상으로 한 연구에서 전체 테스토스테론과 유리 테스토스테론 그리고 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비가 모두 공복 인슐린 농도와 의미있는 음의 상관관계를 보였으나, 내장지방조직의 양을 보정한 이후에는 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비가 유일하게 연관성이 있음을 보고한 바 있다¹⁴⁾. 본 연구에서도 에스트라디올과 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비와 인슐린 저항성 및 대사증후군과의 연관성에 대해서 분석해 보았지만 의미있는 연관성은 관찰되지 않았다. 본 연구는 Phillips 등의 연구와 대상 환자의 특성에 있어서 여러 가지 차이를 보이고 있다. 먼저, 인종이 다르고, 연령이 평균 59.1세로 훨씬 높고, 평균 체질량 지수도 24.9로 Phillips 등의 연구의 대상 환자들 보다 약 1정도 낮았다. 이러한 차이가 연구 결과의 차이를 설명할 수 있을 것으로 생각되었다. 중년 이상의 남성을 대상으로 한 또 다른 단면 연구에서도 테스토스테론에 대한 에스트라디올의 비는 테스토스테론과는 다르게 대사증후군 및 인슐린감수성과 의미있는 연관성이 관찰되지 않았다²⁷⁾. 이 연구도 대상 환자들의 평균 연령이 60.2세로 본 연구와 비슷하다는 점에서 아마도 연령의 차이로 인해 결과가 다르게 나왔을 것으로 생각된다. 연령이 증가할수록 고환과 부신의 기능이 저하되어 남성에서 테스토스테론의 감소를 가져오고⁸⁾, 테스토스테론이 감소하면 aromatase에 의한 에스트라디올로의 말초 전환이 감소하여 에스트라디올 농도 역시 감소하기 때문이다²⁸⁾.

대사증후군은 인슐린 저항성에 의해 발생하는 심혈관계 위험인자들의 집합체로서 대사 증후군이 있는 경우 심혈관계 질환의 위험이 의미있게 증가하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 대사증후군이 있는 환자들에서 관상동맥 질환의 빈도가 의미있게 높았다. 대사 증후군의 다섯가지 기준은 모두 심혈관계 질환의 위험인자로 보다 많은 위험인자가 존재할 때 위험이 증가한다²⁹⁾. 본 연구에서 대사증후군의 위험인자 중 당대사 이상을

반영하는 공복혈당장애가 심혈관 질환의 발생에 얼마나 기여하는지를 알아보기 위해서 대사증후군과 공복혈당장애의 유무에 따라 4군으로 나누어 관상동맥 질환의 유병률 차이를 비교하였다. 대사증후군이 없이 공복혈당장애만 존재하는 군에서 둘 다 없는 군에 비해 관상동맥 질환의 증가가 관찰되지 않는 것으로 보아 대사증후군이 공복혈당장애 보다 중요한 것으로 보인다. 하지만 공복혈당장애가 있는 환자들 중 84.6%가 대사 증후군을 가지고 있었고, 공복혈당이 정상인 환자들 중에는 41.2%만이 대사 증후군을 가지고 있어 공복 혈당장애 자체가 대사 증후군 발생에 중요한 영향을 미치고 있어, 대사 증후군 자체가 고혈당보다 심혈관 질환의 발생에 더 중요한 역할을 한다고 보기는 어려울 것으로 생각된다.

동맥 경화와 관상동맥 질환은 연령증가에 따라 기하급수적으로 증가하고, 폐경 전 여성에서 보다 남성에서 그 빈도가 높아서³⁰⁾ 오래 전부터 남성호르몬은 심혈관 질환에 유해한 것으로 알려져 왔다. 하지만 최근의 여러 연구에서 테스토스테론이 남성의 심혈관계에 이로운 작용을 한다는 것을 보고하고 있다. Alexandersen 등은 1996년까지 남성호르몬과 심혈관 질환의 관계에 대한 연구들을 고찰한 결과, 총 32개 중 18개의 연구에서 관상동맥 질환이 있는 남성에서 정상 대조군에 비해 테스토스테론이 감소되었고, 나머지 11개 연구에서 양군에서 테스토스테론의 농도가 비슷하였다고 보고한 바 있다³¹⁾. 보다 최근에 발표된 English 등의 연구에 따르면 관상동맥조영술을 통해 심혈관 질환을 진단받은 환자들에서 정상 대조군에 비해 테스토스테론의 농도가 의미있게 낮았다³²⁾. 인구집단을 대상으로 한 Rotterdam study에서도, 남성에서 테스토스테론의 농도와 대동맥 동맥경화증과 역의 상관관계를 보였고, 전체 테스토스테론 농도에 따라 삼분위로 나누었을 때, 테스토스테론의 농도가 가장 높은 군에서 가장 낮은 군에 비해 심한 동맥 경화증의 위험이 무려 60%나 감소하였다³³⁾.

테스토스테론은 지방 조직의 대사에 관여할 뿐만 아니라, 혈관의 긴장도를 직접적으로 조절하는 것으로 알려져 있다. 테스토스테론은 관상동맥, 대동맥 그리고 상완 동맥을 내피 의존적 및 비의존적인 방법을 통해 확장시킨다^{34, 35)}. 테스토스테론을 관상동맥 질환이 있는 남성에게 단기간 정맥 투여했을 때 관상동맥을 확장시켜 운동부하검사를 심근 허혈이 발생하는 시간을 연장하였고³⁶⁾, 이러한 효과는 3개월간 장기 투여한 환자들에서도 확인

되었다.³⁷⁾

본 연구에서는 관상동맥 질환의 유무에 따른 테스토스테론의 의미있는 차이를 관찰할 수 없었다. 그 이유로 흉통으로 내원하여 여러 심혈관계 질환의 위험인자를 가지고 있는 남성들만 선택되었기 때문으로 생각된다. 낮은 테스토스테론 농도가 인슐린 저항성을 일으켜, 대사 증후군의 발생에 의미있는 연관성을 보였다는 점에서 중년 남성에서 테스토스테론의 감소는 심혈관계 질환의 발생에 기여할 것으로 생각이 되지만 본 연구에서는 직접적인 인과관계를 발견할 수는 없었다.

본 연구 결과를 요약하면, 여러 심혈관계 위험인자 중에 대사증후군은 관상동맥 질환의 발생에 의미있는 영향을 미치고, 연령과 체질량지수 그리고 흡연 및 음주 여부를 보정한 이후에도 테스토스테론이 낮을수록 인슐린 저항성이 증가하였고, 테스토스테론의 농도가 증가할수록 대사증후군의 위험이 상당히 감소하였다. 관상동맥 질환의 유무에 따라 테스토스테론 농도의 의미있는 차이를 확인할 수는 없었지만, 테스토스테론이 지방의 대사 및 혈관의 긴장도에 미치는 영향을 고려하면 테스토스테론은 인슐린에 대한 감수성을 개선하여 대사 증후군 및 심혈관 질환의 발생을 예방하는 역할을 할 것으로 생각된다.

본 연구는 단면 연구이고, 표준 한국인과는 다른 선택된 집단에 대한 연구이기 때문에 중년 이상의 남성에서 테스토스테론 농도와 대사증후군 및 심혈관 질환의 발생 사이에 직접적인 인과관계를 성립시키기에는 무리가 있을 것으로 생각한다. 테스토스테론이 심혈관계 질환에 미치는 영향을 규명하기 위해서는 테스토스테론 농도 별로 환자들을 장기간 추적관찰하여 관상동맥 질환의 발병 여부를 확인하는 전향적 연구와 장기간 외인성 테스토스테론의 투여가 심혈관계 질환의 발생에 미치는 영향을 알아보기 위한 대규모의 임상 실험이 필요할 것이다.

요 약

목적 : 복부 비만은 대사 증후군의 필수 요소로서, 인슐린 저항성을 초래한다. 여성과 다르게 남성에서는 혈청 테스토스테론 농도는 내장 지방량과 반비례 관계를 보인다. 따라서 저자들은 한국인 중년 및 노인 남성에서 혈청 테스토스테론과 대사 증후군 그리고 관상동맥 질환과의 관계를 알아보고자 하였다.

방법 : 2005년 1월부터 12월 말까지 흉통으로 한양대 병원 심장 내과에 입원한 211명의 남성 환자들(평균 연령 59.1±10.7세)을 대상으로 하였다. 테스토스테론과 에스트라디올을 포함하는 모든 검사실 검사를 위한 혈액 채취는 오전 6시부터 8시 사이에 시행되었다. 관상동맥 질환을 진단하기 위해서 관상동맥 조영술을 시행하였고, 관상동맥 질환은 50% 이상의 혈관 내경이 좁아져 있을 때로 정의하였다. 대사 증후군은 NCEP-ATP III 지침에 따라 진단되었다.

결과 : 다른 심혈관계 위험인자보다 대사 증후군은 관상동맥 질환의 발생에 가장 중요한 역할을 보였다 (adjusted OR=4.32; 95% CI, 1.96-9.52). 연령, 체질량 지수, 흡연 및 음주 여부 그리고 고혈압을 보정한 상태에서 테스토스테론의 농도가 낮을수록 공복 혈당은 증가하였고($p<0.01$) 인슐린에 대한 저항성은 증가하였다($p<0.05$). 테스토스테론 농도가 1 표준 편차(1.88 ng/mL) 상승함에 따라, 대사 증후군의 발병 위험은 51% 감소하였다(OR=0.49; 95% CI, 0.36-0.68). 관상동맥 질환을 가진 남성에서 테스토스테론의 농도가 낮은 경향을 보였지만 통계적인 의미는 없었다.

결론 : 낮은 테스토스테론의 농도는 인슐린에 대한 저항성을 유도함으로써 대사 증후군의 발생과 아마도 관상동맥 질환의 발생을 일으키는 원인이 될 것으로 생각된다.

중심 단어 : 테스토스테론, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 관상동맥 질환

REFERENCES

- 1) Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. Diabetes Care* 26:3153-3159, 2003
- 2) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation* 29:108:414-419, 2003
- 3) Lim S, Park KS, Lee HK, Cho SI. *Changes in the characteristics of metabolic syndrome in Korea over the period 1998-2001 as determined by Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. Diabetes Care* 28:1810-1812, 2005

- 4) Vermeulen A, Goemawre S, Kaufman JM. *Sex hormones, body composition and aging. Aging Mmale* 2:8-16, 2003
- 5) Seidell JC, Bjorntorp P, Sjoström L, Kvist H, Sannerstedt R. *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. Metabolism* 39:897-901, 1990
- 6) Bjorntorp P. *Portal adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis* 10:493-496, 1990
- 7) Despres JP, Lemieux S, Lamarche B, Prud'homme D, Moorjani S, Brun LD, Gagne C, Lupien PJ. *The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications. Int J Obes Relat Metab Disord* 19(Suppl 1):S76-S86, 1995
- 8) Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. *The endocrinology of aging. Science* 278:419-424, 1997
- 9) Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U. *Insulin action and age. Diabetes* 45:947-953, 1996
- 10) Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. *Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women. Diabetes Care* 25:55-60, 2002
- 11) 홍의실, 김성연, 최영주, 김상완, 신찬수, 박경수, 장학철, 김성연, 조보연, 이홍규. 이차성 성선기능저하증 남성에서 테스토스테론 치료가 복부 내장지방과 심혈관 질환 위험인자에 미치는 영향. *대한내분비학회지* 20:252-260, 2005
- 12) Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. *Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. Clin Sci* 104:195-201, 2003
- 13) Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. *Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. J Clin Endocrinol Metab* 90:2618-2623, 2005
- 14) Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. *Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. Metabolism* 52:784-790, 2003
- 15) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. *Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge Clin Chem* 18:499-502, 1972
- 16) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia* 28:412-419, 1985
- 17) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA* 285:2486-2497, 2001
- 18) Bjorntorp P. *The regulation of adipose tissue distribution in humans. Int J Obes Relat Metab Disord* 20:291-302, 1996
- 19) Marin P, Oden B, Bjorntorp P. *Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. J Clin Endocrinol Metab* 80:239-243, 1995
- 20) Kaufman JM, Vermeulen A. *The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. Endocr Rev* 26:833-876, 2005
- 21) Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. *Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. J Clin Endocrinol Metab* 79:997-1000, 1994
- 22) Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. *Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. Int J Obes Relat Metab Disord* 17:643-649, 1993
- 23) Strain GW, Zumoff B, Miller LK, Rosner W, Levit C, Kalin M, Hershcopf RJ, Rosenfeld RS. *Effect of massive weight loss on hypothalamic-pituitary-gonadal function in obese men. J Clin Endocrinol Metab* 66:1019-1023, 1988
- 24) Zumoff B. *Hormonal abnormalities in obesity. Acta Med Scand Suppl* 723:153-160, 1988
- 25) Vermeulen A. *Decreased androgen levels and obesity in men. Ann Med* 28:13-15, 1996
- 26) Cohen PG. *The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt: a major factor in the genesis of morbid obesity. Med hypotheses* 52:49-51, 1999
- 27) Phillips GB. *Letter re: sex hormones and metabolic syndrome in aging men. J Clin Endocrinol Metab* 90:6339, 2005
- 28) Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank J, Barrett-Connor E, Cauley J, Ensrud K, Cummings S. *Testosterone and estradiol among older men. J Clin Endocrinol Metab* 91:1336-1344, 2006
- 29) Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome.*

- Circulation* 102:42-47, 2000
- 30) Lerner DJ, Kannel WB. *Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population.* *Am Heart J* 111:383-390, 1986
 - 31) Alexandersen P, Haarbo J, Christiansen C. *The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: a review.* *Atherosclerosis* 125:1-13, 1996
 - 32) English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. *Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms.* *Eur Heart J* 21:890-894, 2000
 - 33) Hak AE, Wittman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. *Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men.* *J Clin Endocrinol Metab* 87:3632-3639, 2002
 - 34) Yue P, Chatterjee K, Beale C, Poole-Wilson PA, Collins P. *Testosterone relaxes rabbit coronary arteries and aorta.* *Circulation* 91:1154-1160, 1995
 - 35) Ong PJ, Patrizi G, Chong WC, Webb CM, Hayward CS, Collins P. *Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease.* *Am J Cardiol* 85:269-272, 2000
 - 36) Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, della Monica PL, Bonfigli B, Volpe M, Chierchia SL. *Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease.* *Circulation* 99:1666-1670, 1999
 - 37) English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. *Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* *Circulation* 102:1906-1911, 2000